

胆嚢腺内分泌細胞癌の1例

厚生連府中総合病院外科¹⁾, 厚生連尾道総合病院病理²⁾, 岡山大学医学部第2外科³⁾

小笠原 豊¹⁾ 岡野 和雄¹⁾ 米原 修治²⁾

平井 隆二³⁾ 清水 信義³⁾

症例は75歳の女性で、右季肋部痛を主訴に来院した。腹部超音波検査および腹部CTにて胆嚢体部に大きさ約3cmの腫瘍を認めた。胆嚢癌との診断のもと、胆嚢摘出術、胆嚢床切除術、胆管切除術を施行した。摘除標本では、胆嚢体部を中心に大きさ4×3.5cmの結節浸潤型の腫瘍を認めた。病理組織検査では、その大部分においてN/C比の大きい裸核状の小型腫瘍細胞が充実性胞巣を形成して増殖する像を呈していたが、粘膜面では大型の腫瘍細胞が明瞭な腺管を形成して増殖する高分化腺癌の像を認めた。なお、その小型腫瘍細胞の一部にはGrimelius染色で好銀性顆粒を認め、抗Chromogranin A抗体に対する免疫活性陽性所見を認めた。以上より腺内分泌細胞癌と診断された。

はじめに

胆嚢腺内分泌細胞癌はまれで、我々の調べた限りでは26例の本邦報告例をみるのみである。今回、胆嚢腺内分泌細胞癌の1例を経験したので報告する。なお、病理学的記述は胆道癌取り扱い規約第4版¹⁾によった。

症 例

患者：75歳、女性

主訴：右季肋部痛、発熱

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：68歳時より高血圧

現病歴：1999年2月7日より右季肋部痛、発熱を認めたため、2月8日当院を受診された。腹部超音波検査にて急性胆嚢炎が疑われ、加療のため入院された。

入院時現症：身長140cm、体重42kg、体温38.0℃、血圧160/80 脈拍66/min(整)。結膜に貧血は認めなかったが、軽度の黄疸を認めた。体表リンパ節は触知せず、胸部に異常所見を認めなかった。腹部は平坦、軟で右季肋部に圧痛を認めた。

入院時臨床検査成績：白血球数が12,200/mm³、T-Bilが2.4mg/dlと上昇していた。また、腫瘍マーカーではCEAが108.1ng/mlと高値であった。

腹部超音波検査所見：胆嚢壁の肥厚を認め、胆嚢内には大きさ約3cmの内部エコー不均一な腫瘍を認めた(Fig. 1)。

腹部CT所見：胆嚢体部から底部にかけ壁は不規則

に肥厚し、体部には内部が壊死様で不均一に造影される腫瘍を認めた(Fig. 2)。

腹部血管造影所見：胆嚢動脈の末梢に新生血管の増生を認めた(Fig. 3)。

ERCP所見：胆嚢には不整な隆起性病変を認めた。

以上、画像所見より胆嚢癌と診断し、1999年3月19日、胆嚢摘出術、胆嚢床切除術、胆管切除術、D2郭清を施行した。なお、胆嚢床部は胆嚢壁より1.5cm肝実質を切除した。

摘除標本では、胆嚢体部を中心に大きさ4×3.5cmの腫瘍を認めた(Fig. 4)。術後診断は、Gb, circ, 正常型、結節浸潤型、S1, Hinf1, H0, Binf0, PV0, A0, P0, N1(+), M(-), St(-), Stage IIで、根治度Aであった。

病理組織所見：腫瘍は、その大部分においてN/C比の大きい裸核状の小型腫瘍細胞が充実性胞巣を形成して増殖する像を認めたが、粘膜面においては大型の腫瘍細胞が明瞭な腺管を形成して増殖する高分化腺癌の像を呈していた(Fig. 5)。両腫瘍の境界は不明瞭で、混在移行する像を認めた。なお、その小型腫瘍細胞の大部分では、抗Chromogranin A抗体に対する免疫活性陰性、好銀反応陰性で、抗neuron specific enolase抗体に対する免疫活性のみ陽性所見を呈したが、一部ではGrimelius染色で好銀性顆粒を認め、抗Chromogranin A抗体に対する免疫活性陽性所見を呈した。以上より腺内分泌細胞癌と診断した。intermediate type, INFα, ly1, v0, pn0, ss, bm0, hm0, em0で、12cに1個転移を認めた(n1(+))。

Fig. 1 Ultrasonography revealed a heterogeneous mass in the gallbladder.

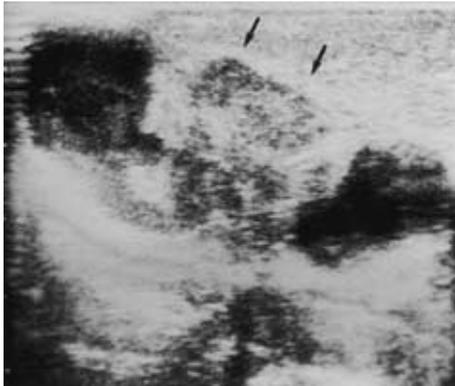


Fig. 2 Abdominal CT scan : The tumor (arrow) in the body of the gallbladder was necrotic partially and enhanced irregularly.

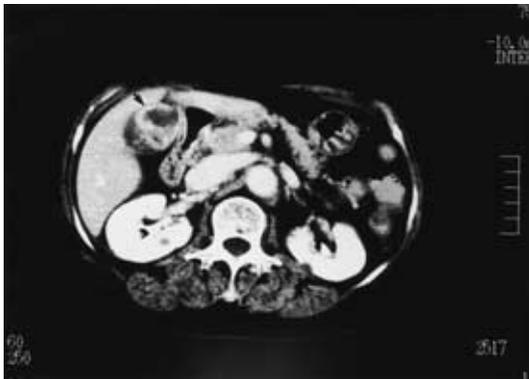
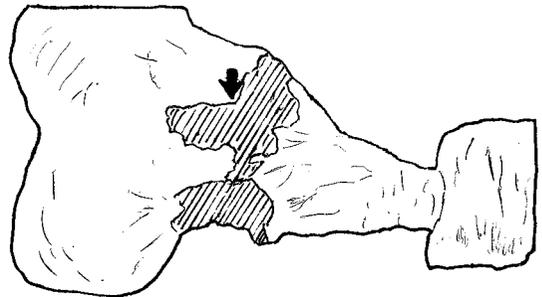
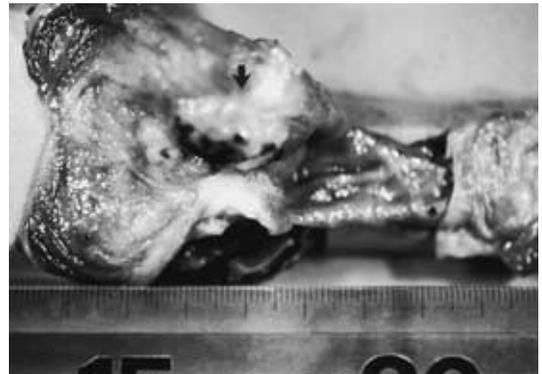


Fig. 3 Celiac artery angiography showed a vascularization(arrow)at the periphery of the cystic artery.



Fig. 4 Resected specimen : The tumor(arrow)in the body of the gallbladder was the nodular infiltrative type, 4.0 × 3.5cm in size.



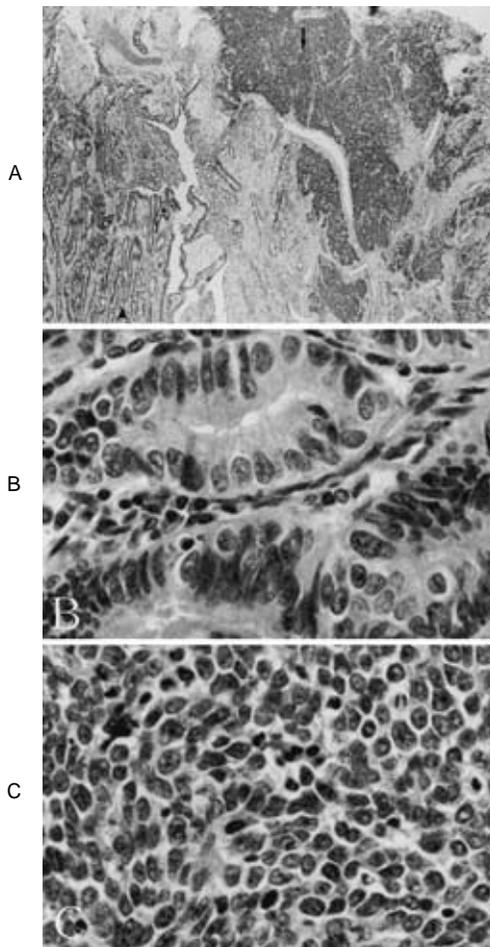
術後、CEA は4.2ng/ml と低下したものの、術後12か月で局所再発をきたし、cisplatin, etoposide による化学療法を施行するも奏効せず、術後1年8か月で死亡された。

考 察

胆嚢腺内分泌細胞癌とは、小細胞癌(内分泌細胞癌)と腺癌とが相接したり混在している癌をいう¹⁾。そのうち小細胞癌は、内分泌細胞から構成される腫瘍であり、N/C 比の大きい小型ないし中型の癌細胞がシート状、充実性、索状に増殖する像を呈し、肺小細胞癌の所見に類似している。

以前の胆道癌取り扱い規約の組織型分類においては、腺内分泌細胞癌や小細胞癌の項目がなかったため、それはカルチノイド、小細胞癌、燕麦細胞癌、内分泌細胞癌といった名称で報告されている。そのうちのカルチノイドは、小細胞癌と現在の取り扱い規約におけるカルチノイド腫瘍とが区別されず、同じカルチノイドとして報告されている。名称や定義が混乱していたため、胆嚢腫瘍における腺内分泌細胞癌や小細胞癌の頻度を調べることは困難であるが、比較的まれであるとされ、

Fig. 5 A . Histologic findings : The tumor of the gallbladder was composed of two neoplastic components, a well differentiated adenocarcinoma (left side) and a small cell carcinoma (right side)(H. E. $\times 30$). B . Microscopic findings showed a well differentiated adenocarcinoma replacing the mucosa. (H. E. $\times 300$). C . Microscopic findings showed small-sized atypical cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio.(H. E. $\times 300$)



Albores-Saavedra J ら²⁾によれば胆嚢上皮性悪性腫瘍448例中19例(4.2%)に燕麦細胞癌が認められたと報告している。現在の取扱い規約におけるカルチノイド腫瘍と思われる症例を除いて、カルチノイド、小細胞癌、内分泌細胞癌といった名称での本邦報告例は、以前の報告例を集計した文献³⁾⁻¹¹⁾やCD-ROM版医学中央雑誌にて検索しえた限りでは自験例を含めて56例であった。そのうち腺内分泌細胞癌症例は27例で、腺癌と扁

平上皮癌が併存していた症例が1例あった。

腺内分泌細胞癌症例27例を検討すると男女比は1:2と女性が多く、年齢は46~83歳、平均66.0歳であり、これは本邦における通常の胆嚢癌症例¹²⁾と同様で、中年以降の高齢者女性に多い傾向であった。

臨床病期に関しては、明確な記載のあった15例のうち3例がStage II、2例がStage III、10例がStage IVbと進行した症例が多かった。

腺内分泌細胞癌のように異なった組織型の腫瘍が併存していた場合、1個の癌細胞が異なった組織型の癌細胞に分化したという考え方と別々に発生した癌細胞が衝突したという考え方があがるが、完成された腫瘍においてそれを判断するのは困難である。しかし、山本ら⁷⁾が、両者の間に移行像を認めるため腺癌から小細胞癌が異分化して発生したと推測しているように、前者の説を支持する報告¹³⁾⁻¹⁵⁾が多い。自験例においても、腺癌と小細胞癌の境界は不明瞭で混在移行する像を認め、粘膜面では腺癌、深部浸潤部では小細胞癌が増殖する像を呈しており、粘膜上皮細胞に腺癌が発生し増殖浸潤する課程で小細胞癌への形質変化が起こった可能性が考えられた。また、腫瘍面積で小細胞癌の方が大部分を占めていたのは、腫瘍の増殖速度は腺癌より小細胞癌の方が速いためと思われた。

腺内分泌細胞癌の予後を左右するのは、腫瘍内の小細胞癌の部分と言われ、肝、リンパ節転移を生じているのは主にはその部分である¹⁾。そして小細胞癌は、脈管侵襲度が強く早期から遠隔リンパ節へ広範囲に転移する性格を有しておりきわめて予後不良である¹⁶⁾¹⁷⁾とされ、腺内分泌細胞癌も小細胞癌と同様に予後が悪いと思われる。自験例においては、術後12か月で局所再発をきたし、cisplatin, etoposideによる化学療法を施行するも、全身状態が悪く、患者の同意も得られなかったため、1コースのみしか施行できず、進行し術後1年8か月で死亡された。

治療に関しては、27例中23例に何らかの手術が施行されていた。自験例では、絶対治癒切除が可能であったが、進行癌症例が多く治癒切除率は低い。なお、術後補助療法もふくめて化学療法の施行されていた症例は9例あったが、その内5例にCDDPを中心とした化学療法が施行されていた。現状においては報告例が少ないため、肺小細胞癌に準じた化学療法を考慮せざるをえないと思われた。一方、Levensonら¹⁸⁾は肺外の小細胞癌を検討し、小細胞癌は診断時には潜在的に遠隔転移があり、局所療法は不適當で全身化学療法を行う

べきだと述べている。しかし、臨床の現場においては、術前に腺内分泌細胞癌あるいは小細胞癌である確定診断を得ることは困難であり、通常の胆嚢癌として手術をしたのちに全身化学療法を付加すべきである。

文 献

- 1) 日本胆道外科研究会編：胆道癌取扱い規約。第4版。金原出版，東京，1997
- 2) Albores-Saavedra J, Soriano J, Larraza-Hernandez O et al : Oat cell carcinoma of the gallbladder. Hum Pathol 15 : 639 646, 1984
- 3) 固武健二郎, 米山桂八, 宮田潤一ほか：胆嚢癌と併存した胆嚢カルチノイドの1例。臨外 39 : 1313 1318, 1984
- 4) 黒坂 有, 丸上善久, 橋本敏夫ほか：腺癌との複合像を示した胆嚢カルチノイドの1例。日消外会誌 21 : 2168 2171, 1988
- 5) Yamamoto M, Nakajo S, Miyoshi N et al : Endocrine cell carcinoma (carcinoid) of the gallbladder. Arm J Surg Pathol 13 : 292 302, 1989
- 6) 石川忠則, 堀見忠司, 森田荘二郎ほか：胆嚢原発性小細胞癌の1例。胆と膵 15 : 679 683, 1994
- 7) 山本精一, 小西孝司, 二上文夫ほか：胆嚢に腺癌と小細胞癌が併存した膵・胆管合流異常症の1例。胆道 9 : 61 66, 1995
- 8) 菅村健二, 工藤浩史, 西土井英昭ほか：肝転移を伴い腺癌と共存した胆嚢カルチノイドの1例。日臨外医会誌 57 : 952 957, 1996
- 9) 倉立真志, 矢田清吾, 吉田貞宏ほか：胆嚢原発小細胞癌の1例。消外 21 : 1121 1125, 1998
- 10) 横山義信, 斉藤文良, 津沢豊一ほか：胆嚢腺内分泌細胞癌の1例。日消外会誌 31 : 2250 2254, 1998
- 11) Eriguchi N, Aoyagi S, Noritomi T et al : Adenoendocrine cell carcinoma of the gallbladder. J Hepatobiliary Pancreat Surg 7 : 97 101, 2000
- 12) 宮崎逸夫, 永川宅和：わが国における胆嚢癌治療の現況。胆と膵 4 : 1171 1176, 1983
- 13) Duan HJ, Ishigame H, Ishii Z et al : Small cell carcinoma of the gallbladder combined with adenocarcinoma. Acta Pathol Jpn 41 : 841 846, 1991
- 14) Iida Y, Tsutsumi Y : Small cell (Endocrine cell) carcinoma of the gallbladder with squamous and adenocarcinomatous components. Acta Pathol Jpn 42 : 119 125, 1992
- 15) Cavazzana AO, Fassina AS, Tollot M et al : Small-cell carcinoma of the gallbladder an immunocytochemical and ultrastructural study. Pathol Res Pract 187 : 472 476, 1991
- 16) 村国 均, 工藤玄恵, 野崎達夫ほか：胆嚢原発性小細胞癌の1例。胆と膵 11 : 455 458, 1990
- 17) 松山晋平, 川崎誠治, 村上真基ほか：胆嚢原発未分化癌の1症例。日消外会誌 26 : 2217 2221, 1993
- 18) Levenson RM, Ihde DC, Matthews MJ et al : Small cell carcinoma presenting as an extrapulmonary neoplasm : Sites of origin and response to chemotherapy. J Natl Cancer Inst 67 : 607 612, 1981

A Case of Adenoendocrine Cell Carcinoma of the Gallbladder

Yutaka Ogasawara¹⁾, Kazuo Okano¹⁾, Syuji Yonehara²⁾,
Ryuji Hirai³⁾ and Nobuyoshi Shimizu³⁾

¹⁾Department of Surgery, Fuchu General Hospital

²⁾Department of Pathology, Onomichi General Hospital

³⁾The Second Department of Surgery, Okayama University Medical School

A 75-year-old woman was referred to our hospital with hypochondriac right-abdomen pain. Abdominal ultrasonography and computed tomography showed a tumor (3 cm), diagnosed as gallbladder carcinoma, in the gallbladder. Extended cholecystectomy was conducted. Macroscopically, the tumor was nodular infiltrative, 4.0 × 3.5 cm. Microscopically, the tumor consisted mainly of small atypical cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio forming solid cellular nests, with well-differentiated adenocarcinoma replacing the mucosa. And some of small atypical cells showed a positive argyrophil reaction and a positive result of chromogranin A. The final diagnosis was adenoendocrine cell carcinoma of the gallbladder.

Key words : gallbladder cancer, adenoendocrine cell carcinoma

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 1312 1315, 2001]

Reprint requests : Yutaka Ogasawara Department of Surgery, Fuchu General Hospital
555 3 Ukai-cho, Fuchu, 726 8501 JAPAN